

На правах рукописи



Курупанова Анастасия Сергеевна

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И
ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ
СЕКМЕНТА ST С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Ларёва Наталья Викторовна

Официальные оппоненты:

Матюшин Геннадий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Горбунова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск

Защита диссертации состоится «13» февраля 2020 г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

д.м.н., доцент



Н.А. Мироманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на достигнутые успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уменьшить их вклад в структуру смертности не удается. Стратификация пациентов с учетом риска ухудшения течения ишемической болезни сердца (ИБС) обуславливает эффективность последующего ведения пациентов. Однако вопрос в отношении факторов сердечно-сосудистого риска, которые необходимо учитывать при прогнозировании течения ИБС, остается дискуссионным (Kolovou G.D. и др., 2017; Poldervaart J.M. и др., 2017).

Степень разработанности темы исследования. Чазов Е.И. (2014), Бокерия Л.А. (2015), Ridker P.M. (2015) внесли вклад в исследование генетической предрасположенности к ССЗ. Влияние генетических факторов на ухудшение прогноза при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКССПСТ) изучено в работах Lafitte M. (2012), Harrington R.A. (2010). Гринштейн Ю.И. (2018), Круглов В.Н. (2016) описали комбинации генов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых событий. Генетическая резистентность к клопидогрелю представлена в работах Pena A. (2009), Collet J.P. (2009), Mega J.L. (2009), Витковского Ю.А. (2015). Влияние факторов риска на течение ИБС в гендерном аспекте изучали Сайгитов Р.Т. (2006), Глезер М.Г. (2006), установив возможности прогнозирования госпитальных исходов с учетом пола. Данные исследований, имеющиеся в настоящее время, не позволяют составить точную прогностическую шкалу оценки смертности и ухудшения течения ИБС с учетом комбинаций генов-кандидатов в разрезе половых различий.

Целью диссертационной работы является определение клинических и генетических особенностей острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в зависимости от пола для прогнозирования кратко- и долгосрочных рисков неблагоприятных исходов.

Задачи:

1. Выявить клинические, гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин.
2. Оценить распространенность аффективных расстройств у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола.
3. Выявить встречаемость и ассоциацию полиморфных вариантов генов, отвечающих за метаболизм клопидогреля (*MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*), тромбоцитарных рецепторов (*GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2*) с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин, госпитализированных в стационар по поводу острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST.
4. Установить особенности липидного спектра в острый период острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин, ассоциацию с полиморфными вариантами генов *ITGB3*, *ITGA2*, влияние на кратко- и долгосрочный прогноз.

5. В процессе динамического наблюдения оценить исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин на стационарном этапе, а также в отдаленном периоде и разработать прогностические критерии неблагоприятных исходов.

Научная новизна. Определены различия в возрасте, частоте коморбидной патологии, курения и проведения тромболитической терапии (ТЛТ) у мужчин и женщин с ОКССПСТ. Установлены различия в уровнях тревожности и депрессии у мужчин и женщин в острый период инфаркта миокарда (ИМ). Определены частоты генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, **17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* у мужчин и женщин с ОКССПСТ в Забайкальском крае. Установлена ассоциация полиморфизмов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, **17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами с учетом гендерных различий. Созданы модели межгенных взаимодействий у мужчин (*ITGA2*×*GP1BA*) и женщин (*ITGA2*×*MDR1*×*CYP2C19*17*), влияющие на вторичную конечную точку. Выявлены различия средних уровней липидного спектра между мужчинами и женщинами с ОКССПСТ. Определены ассоциации генов *ITGB3* и *ITGA2* с изменением параметров липидного спектра у мужчин и женщин. Разработаны 4 модели прогнозирования смертности и ухудшения течения ИБС с учетом влияния всех изучаемых факторов на мужчин и женщин с ОКССПСТ.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Установлены ассоциации полиморфизмов изучаемых генов с клиническим течением ОКССПСТ с учетом пола. Определены комбинации генов у мужчин и женщин, влияющие на неблагоприятное течение ИБС после перенесенного ОКССПСТ в течение 1,5 лет. Выявленные предикторы смертности и ухудшения течения ИБС позволят определить группу повышенного риска для формирования программы реабилитации.

Методология и методы исследования. Использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ОКССПСТ имеются гендерные особенности клинического течения заболевания, коморбидной патологии и факторов риска, характера проводимого интервенционного лечения, а также внутрисердечной гемодинамики; при этом характер поражения коронарного русла у мужчин и женщин значимо не различается.
2. У мужчин и женщин с ОКССПСТ имеются различия в частоте и выраженности тревожных и депрессивных расстройств при одинаково частой встречаемости нарушения когнитивных функций; при этом с неблагоприятными исходами взаимосвязан высокий уровень тревожности у мужчин и наличие депрессии у женщин.
3. При ОКССПСТ имеются взаимосвязи ряда молекулярно-генетических маркеров с факторами риска, особенностями коронарной анатомии, клинического течения и исходов заболевания, различающиеся у мужчин и женщин.

4. На основании комплексного анализа анамнестических, клинических, психопатологических, биохимических, эхокардиографических и генетических предикторов возможно прогнозирование смертности и ухудшения течения ИБС в течение ближайших 18 месяцев после перенесенного ОКС/СПИТ, при этом указанные предикторы у мужчин и женщин различаются между собой.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», в практическую работу отделения кардиологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены на научно-практической конференции «VII съезд терапевтов Забайкальского края» (Чита, 2019); XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017); VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018); VII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2019); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019); III съезде терапевтов республики Саха (Якутия) (Якутск, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Достоверность результатов работы. Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных, широкий спектр проведенных лабораторных, генетических и инструментально-клинических исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы. Содержит 203 страницы машинописного текста, 35 рисунков и 80 таблиц. Библиография включает 171 источник, из них 49 отечественных и 122 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включено 100 мужчин и 100 женщин с ОКС/СПИТ. Наблюдение осуществлялось в течение 1,5 лет. Критерии исключения: 1) онкологические заболевания; 2) лейкозы; 3) эндокринные заболевания в стадию декомпенсации; 4) воспалительные заболевания (острые и хронические в стадию обострения); 5) беременность и лактация.

Пациентам проводилась реперфузионная терапия. Для купирования ангинозного синдрома использовали наркотические анальгетики. В качестве

антикоагулянтной терапии пациентам, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), вводился подкожно эноксапарин натрия, пациентам после ТЛТ назначался эноксапарин или фондапаринукс натрия. Пациентам назначалась двойная дезагрегантная терапия, ингибиторы АПФ, статины, β -адреноблокаторы.

Из включенных в исследование пациентов сформировано три подисследования (n=150, 75 мужчин и 75 женщин): расширенного липидного спектра и С-реактивного белка; молекулярно-генетическое; изучения аффективных расстройств и когнитивных функций.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА (решение №82 от 02.12.2016 г.). У 33 пациентов произошла острая коронарная смерть в стационаре; полторагодовое наблюдение проводили за 167 пациентами. При оценке прогноза анализировали конечные точки. Первичная комбинированная конечная точка (ККТ) включала случаи смерти от всех причин, случаи фатальных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, фатальный ИМ в стационаре, фатальный повторный ИМ). Вторичная ККТ охватывала проведение реваскуляризации (АКШ, ЧКВ), возобновление симптомов стенокардии, ранние постинфарктные стенокардии, госпитализации по поводу ухудшения течения ИБС. Первичная ККТ зафиксирована у 44 (22,0%) больных, из них у 13 пациентов (7,8%) из группы подисследований. Вторичная ККТ зарегистрирована у 72 пациентов (43,1%), из них 71 (42,5%) входили в группу подисследований.

Проводилось **общеклиническое обследование**: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, определение роста (м), массы тела (кг), объема талии (см), физикального осмотра.

Лабораторные методы: определение общего анализа крови (Beckman, США), биохимии крови (креатинин, АСТ, АЛТ, глюкоза, Beckman, США), фибриноген (Instrumentation Laboratory, США), липидный спектр (Thermoscientific, Финляндия), hsCRP (BIOMERICA, Австрия), тропониновый тест (Roche, Германия).

Инструментальные методы. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях (6 стандартных, 6 грудных) аппаратом «Megacart-400», Siemens. ЭхоКГ осуществлялась с помощью прибора «Vivid E 9» (General Electric, США). Коронарная ангиография (КАГ) и ЧКВ проводились на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Молекулярно-генетическое исследование. Определение полиморфизма генов (*ITGB3*, *GP1BA*, *ITGA2*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *MDR1*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров ООО «Литех» (г. Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

Изучение аффективных расстройств, когнитивной функции и приверженности к лечению. Уровень ситуационной и личностной

тревожности – с помощью теста Спилбергера-Ханина, наличие и тяжесть депрессии – с помощью шкалы депрессий центра эпидемиологических исследований (CES-D), приверженность к лечению – с помощью опросника Мориски-Грина, когнитивные функции – с помощью Монреальской шкалы.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программ: Statistica 10 от (StatSoft Inc, США), IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc, США), MDR 3.0. Описание количественных признаков представлено в виде медианы и 25%, 75% перцентилей. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали U-критерия Манна-Уитни, для сравнения трех групп – дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения генотипов между исследуемыми группами, показателей качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона либо двусторонний критерий Фишера. Оценивали показатель отношения шансов (OR), относительный риск (RR) с оценкой 95% доверительного интервала (95%CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Построение прогностической модели выполнялось методом бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости при прогнозировании исхода применялся метод ROC-кривых. Точность прогноза рассчитывали, определяя чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Клинические и гемодинамические особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у мужчин и женщин

У мужчин средний возраст составил 59 [49,5;64], у женщин 64 [60;69] лет, $p < 0,0001$ (табл. 1). В первые 6 часов среди обратившихся за медицинской помощью преобладали мужчины ($p = 0,03$) (табл.1). Среди имеющих выставленный ранее диагноз ИБС превалировали женщины ($p = 0,012$). У женщин в анамнезе гипертоническая болезнь (ГБ) встречалась чаще, чем у мужчин ($p = 0,028$). Сахарным диабетом (СД) 2 типа женщины страдали чаще, чем мужчины ($p = 0,048$). Распространенность курения среди мужчин выявлялась почти в два раза чаще, чем среди женщин ($p < 0,0001$).

Высокий уровень ситуационной тревожности (СТ), как и личностной тревожности (ЛТ) у женщин диагностировался чаще, чем у мужчин ($p = 0,014$, $p < 0,001$) (рис.1). Низкая СТ чаще выявлялась у мужчин ($p < 0,001$), как умеренная и низкая ЛТ ($p = 0,006$; $p = 0,002$).

Клиническая характеристика пациентов с ОКССПСТ с учетом половых различий

Клинические характеристики	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	P
Возраст (Me [P25-P75])	59[49,5-64]	64[60-69]	<0,001
Время от момента начала ангинозного синдрома до поступления в стационар, ч (Me [P25-P75])	4,0[2,5-10,5]	7,5[3,0-24,0]	0,021
Поступившие в первые 6 ч, n (%)	63(63)	49(49)	0,03
Поступившие в 7-24 ч, n (%)	24(24)	29(29)	0,24
Поступившие в 25 ч и более, n (%)	13(13)	22(22)	0,095
ИБС в анамнезе, n (%)	56(56)	73(73)	0,012
Продолжительность ИБС, г*(Me [P25-P75])	3[1-7]	10[4,5-19]	<0,001
ГБ в анамнезе, n (%)	80(80)	91(91)	0,028
Продолжительность ГБ, г**(Me [P25-P75])	7[3-12]	12[5-20]	0,0097
Прием гипотензивной терапии **, n (%)	39(48,8)	61(67,0)	0,026
Достигнуто целевое АД **, n (%)	19(48,7)	34(55,7)	0,29
СД 2 тип, n (%)	13(13)	34 (34)	0,029
ИМТ, (Me [P25-P75])	27,7[25,1-31,2]	29,3[25,5-32,4]	0,12
АКО, n (%)	37(37)	46(46)	0,2
Курение, n (%)	70(70)	39(39)	<0,001
Индекс курильщика***, (Me [P25-P75])	35[22,0-46,0]	30,0[20,0-44,0]	0,28

Примечание: * - пациенты с ИБС в анамнезе; ** - с ГБ в анамнезе; *** - среди курящих.

При помощи шкалы CES-D выявлено, что легкая депрессия чаще встречалась у женщин (25,3%), чем у мужчин (8%, $p=0,0046$); у мужчин депрессия чаще отсутствовала (90,7%, $p=0,001$). Высокая приверженность к лечению выявлена у 18,7% мужчин и 22,7% женщин ($p=0,14$). Нормальных значений по Монреальской шкале достигли 34,7% мужчин и 32% женщин.

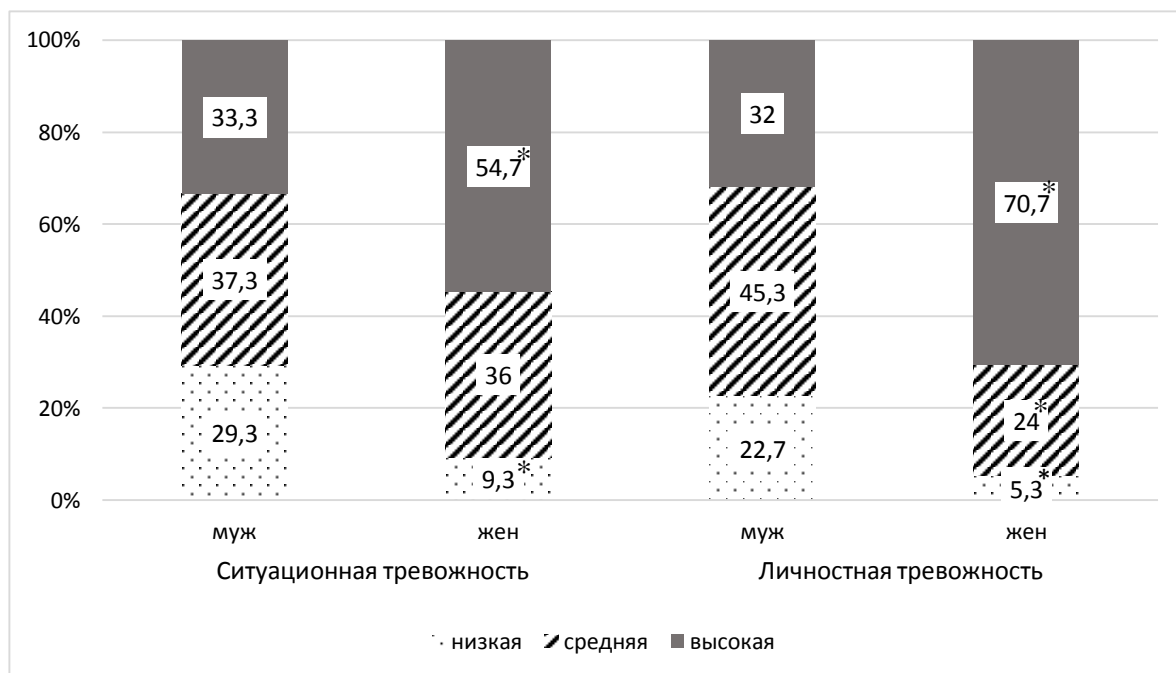


Рис. 1. Ситуационная и личностная тревожности в зависимости от пола.
Примечание: *- по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$).

ЧКВ проведено 93 % мужчин и 88 % женщин, ТЛТ у женщин проводилась чаще чем у мужчин на 7 % (табл. 2).

Таблица 2

Варианты терапии и реваскуляризации

Стратегии лечения, n (%)	Общая выборка (n=200)	Мужчины (n=100)	Женщины (n=100)	P
ЧКВ, стентирование	179 (89,5)	93 (93)	88 (88)	0,23
Системная ТЛТ	11 (5,5)	2 (2)	9 (9)	0,031
Консервативная	5 (2,5)	3 (3)	2 (2)	0,66
Вазоспазм	3 (1,5)	2 (2)	1 (1)	0,57

Коронароангиография (КАГ) проводилась 100% мужчин и 93% женщин. В обеих группах наиболее часто встречалось однососудистое поражение. Среди инфаркт-зависимых артерий на первом месте у мужчин и женщин передняя нисходящая артерия (ПНА) (47,0% и 48,4% соответственно), на втором правая коронарная артерия (ПКА) (37,0% и 38,7% соответственно). Характер поражения коронарного русла в обеих группах не отличался.

Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) по ЭхоКГ у мужчин составил 50 [47,0-54,0] мм, что отличалось от данного показателя у женщин – 47,0 [45,0-52,5], $p < 0,05$. Остальные параметры ЭхоКГ не отличались.

Из 200 включенных в исследование больных умерло в стационаре 17 женщин и 16 мужчин. Далее наблюдение проводили за 167 пациентами в течение 18 месяцев (табл. 3).

Результаты наблюдения за пациентами в течение 18 месяцев

Показатели, n (%)	Мужчины (n=84)	Женщины (n=83)	p
Смерть после выписки	5(5,95)	6(7,2)	0,93
Декомпенсация ХСН	14(16,7)	16(19,3)	0,69
Госпитализация по поводу фибрилляции предсердий	2(2,4)	1(1,2)	0,57
Повторный ИМ	7(8,3)	3(3,6)	0,19
ОНМК	3(3,6)	0(0)	0,08
Ранняя постинфарктная стенокардия	3(3,6)	1(1,2)	0,32
Прогрессирующая стенокардия	16(19)	7(8,4)	0,024
Рестеноз в стенке	5(5,95)	5(6)	0,98
Плановые ЧКВ	5(5,95)	10(12)	0,17
Плановые АКШ	1 (1,2)	0 (0)	0,32

В течение 1,5 лет после выписки умерло 5 мужчин и 6 женщин. Причинами смерти мужчин явились повторный инфаркт миокарда (4 человека) и острое нарушение мозгового кровообращения (1 человек). Среди женщин у 3 – повторный ИМ, трое умерло от других причин. С декомпенсацией сердечной деятельности мужчины и женщины госпитализировались одинаково часто. Мужчины чаще госпитализировались с прогрессирующей стенокардией, чем женщины на 10,6% ($p=0,024$). Женщины чаще имели тенденцию к проведению планового ЧКВ (на 6,05% чаще, чем мужчины). У мужчин первичная ККТ встречалась в 21 случае, у женщин – в 23 ($p=0,87$), вторичная – зарегистрирована у 36 мужчин (42,9%) и 35 женщин (42,2%) ($p=0,78$).

2. Генетические аспекты острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST

Различий по частоте встречаемости изучаемых генов у мужчин и женщин не выявлено. Результаты подчиняются закону Харди-Вайнберга.

Группы женщин с генотипами *CC* и *CT* гена *MDR1* отличались по ИМТ ($p=0,014$). Средний ИМТ в группе с генотипом *CC* на 11,4% больше, чем в группе с генотипом *CT*. Пациентки с генотипом *CC* чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда ($p=0,001$). Наличие аллели *C* увеличивает OR перенесенного инфаркта миокарда в 3,7 раз (95%CI: 1,42-9,7).

В группе женщин найдена ассоциация аллеля *A* гена *CYP2C19*2* с достижением целевого АД (OR 6,35; 95%CI: 1,7-23,71, $p=0,002$), с предшествующим ИМ в анамнезе (OR 3,28; 95%CI: 1,01-10,6, $p=0,038$), с предшествующим ЧКВ (OR 28,3; 95%CI: 2,75-290,52, $p<0,001$), с определением ОВ ЛКА в качестве инфаркт-зависимой артерии (OR 7,4; 95%CI: 2,19-25,04, $p=0,0003$).

В группе женщин были найдены отличия по ИМТ между генотипами *CC* и *CT* гена *CYP2C19*17* ($p=0,0007$). Средний ИМТ в группе с генотипом

CT на 13% больше, чем с генотипом *CC*. Также была обнаружена ассоциация аллеля *T* и курения (OR 2,1; 95%CI: 1,02-4,32, $p=0,04$).

При исследовании ассоциации гена *ITGB3* с исходными характеристиками в группе мужчин найдены отличия по предшествующему ЧКВ, с которым выявлена ассоциация полиморфизма *CC* ($p<0,001$) и аллеля *C* (OR 7,0; 95%CI: 1,31-37,36, $p=0,0095$). В группе женщин обнаружена ассоциация аллеля *C* с ПНА, как инфаркт-зависимой (OR 3,31; 95%CI: 1,1-9,99, $p=0,02$).

У женщин с генотипом *TT* гена *GP1BA* отмечалось снижение почечной функции на 51,4% по сравнению с генотипом *CC* ($p=0,0052$). Пациентки с генотипом *CT* в сравнении с генотипами *TT* и *CC* чаще достигали целевых значений АД (OR 8,1; 95%CI: 1,6-41,2, $p=0,007$). Обнаружена ассоциация аллеля *T* с предшествующим ЧКВ в анамнезе в группе женщин (OR 8,1; 95%CI: 1,1-61,7, $p=0,018$).

В группе мужчин выявлена ассоциация генотипа *CT* гена *ITGA2* с инфаркт –зависимой артерией ПНА (OR 2,66; 95%CI: 1,03-6,86, $p=0,04$). У женщин с генотипами *TT* уровень фибриногена на 30,3% меньше, чем с генотипами *CC* и *CT* ($p=0,001$).

У мужчин выявлена ассоциация аллеля *A* гена *CYP9C19*2* с тромбозом стента ($p=0,01$). В группе мужчин и женщин найдена ассоциация аллеля *T* гена *ITGA2* и ВКТ. В группе мужчин шансы случая ВКТ с аллелем *T* в генотипе в 2,98 раз выше, чем с аллелем *C* (95%CI: 1,5-5,92); в группе женщин в 1,97 раз выше (95%CI: 1,02-3,79).

Исследование межгенных взаимодействий в группе мужчин и в группе женщин не выявило комбинаций генов, предрасполагающих к развитию ПКТ.

На ВКТ в группе мужчин влияет двухлокусная модель сочетаний полиморфных генов: *GP1BA* × *ITGA2*. Воспроизводимость модели 10/10; значимость 9 (0,011). Взаимодействие генов носит антагонистический характер.

У женщин выявлена трехлокусная модель сочетаний полиморфных генов, предрасполагающих к развитию ВКТ: *MDR1* × *ITGA2* × *CYP2C19*17*. Воспроизводимость модели 10/10; значимость 9 (0,011). Ген *ITGA2* имеет слабое антагонистическое действие по отношению к гену *CYP2C19*17*. Ген *CYP2C19*17* проявляет антагонистическое влияние: на ген *MDR1* – сильное, на ген *ITGA2* – слабое.

3. Липидные нарушения и маркеры воспаления при ОКССПСТ в гендерном аспекте

Установлено, что средний уровень ОХС у женщин больше на 10,0%, чем у мужчин ($p=0,034$), средний уровень АпоЛПА1 – на 14% больше ($p<0,001$). У мужчин уровень Лп(а) меньше на 15,2%, чем у женщин ($p=0,003$).

У мужчин генотип *CT* гена *ITGB3* был ассоциирован с увеличением содержания ЛПНП по сравнению с генотипом *TT* ($p=0,029$); генотип *CT* с содержанием АпоЛПВ по сравнению с генотипом *TT* ($p=0,027$).

Для анализа ассоциации аллельных вариантов и аллелей генов *ITGB3* и *ITGA2* с параметрами липидного спектра, модифицировали уровень липидов и липопротеидов в бинарные переменные. В качестве точек бинарного различия взяты целевые значения липидов и липопротеидов для пациентов с очень высоким риском. Анализ показал, что носительство аллеля *C* гена *ITGB3* увеличивает риск повышения уровня ТАГ в 3,86 раз (95%CI: 1,45-10,27) в группе мужчин.

4. Прогнозирование неблагоприятных исходов у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

Среди потенциальных предикторов проводился разведочный анализ, с включением при $p < 0,05$. На основании многофакторного регрессионного анализа выводилась шкала, с оценкой предикторов в зависимости от степени их влияния на ККТ в баллах. Пациент в зависимости от значения каждого предиктора набирал суммарный балл, который являлся числовым отражением того, что ККТ примет значение «да» или «нет». Затем применялась логистическая регрессия и проводился ROC-анализ.

У мужчин в зависимости от степени влияния предикторов на ПКТ выведена шкала, оценивающая предикторы в баллах (табл. 4).

Таблица 4

Прогностическая шкала риска смертности у мужчин

Критерии	Диагностический коэффициент
Перенесенный ИМ	1
ИБС в анамнезе >10 лет	1
ГБ в анамнезе >20 лет	2
САД при поступлении >180 мм рт.ст.	1
Глюкоза крови при поступлении >14,5 ммоль/л	1
СКФ по СКД-ЕРІ при поступлении <56,5 мл/мин/1,73 м ²	2
ОСН по Killip II-IV	1
3-х и 4-х-сосудистое поражение	1
Отек легких	2
Кардиогенный шок	2
Транзиторная АВ-блокада II и III степени	1

Получено уравнение с применением логистической регрессии:

$$K=0,73+0,1S,$$

где S-сумма баллов шкалы конкретного пациента.

При значении $K \geq 1$ пациента следует отнести в группу риска смертельного исхода. Относительный риск наступления смерти у мужчин с $K \geq 1$ в 13,5 раз выше мужчин с $K < 1$ [4,29-42,2]. Чувствительность модели

86,4%, специфичность 83,3%, положительная прогностическая ценность (ППЦ) 59,38%, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) 95,6%.

Площадь под ROC-кривой 0,94 [0,89-0,98], что говорит о хорошей диагностической точности модели.

У женщин на первичную ККТ влияют следующие предикторы (табл. 5).

Таблица 5

Прогностическая шкала риска смертности у женщин

Критерии	Диагностический коэффициент
АКО по ВОЗ I-III ст	1
САД при поступлении <100 мм рт.ст.	2
ДАД при поступлении <55 мм рт.ст.	1
Время ангинозного синдрома при поступлении > 48 ч	2
СКФ по СКД-ЕРІ при поступлении $m < 50$ мл/мин/1,73 м ²	2
ОСН по Killip II-IV	2
3-х и 4-х-сосудистое поражение	2
Отек легких	2
Кардиогенный шок	1
АСТ при поступлении > 190 ЕД/л	2
Расширение правого предсердия по ЭхоКГ	1
КДР ЛЖ более 57 мм при поступлении	2
ФВ по Симпсону <35%	1
Наличие гипокинеза по ЭхоКГ	1

Получено уравнение:

$$K = 0,5 + 0,05S,$$

где S-сумма баллов каждой пациентки.

При значении $K \geq 1$, пациентку следует отнести в группу риска смертельного исхода. Относительный риск наступления смерти у женщин с $K \geq 1$ в 7,37 раз выше женщин с $K < 1$ [3,98-13,63]. Чувствительность 56,5%, специфичность 97,4%, ППЦ 86,7%, ОПЦ 88,2%. Площадь под ROC-кривой 0,84 [0,72-0,96].

Определены предикторы у мужчин, влияющие на вторичную ККТ (табл. 6).

Получено уравнение:

$$K = 0,5 + 0,2S,$$

где S-сумма баллов каждого пациента.

При значении $K \geq 1$, пациента следует отнести в группу риска ухудшения течения ИБС. Риск ухудшения течения ИБС у мужчин с $K \geq 1$ в 2,33 раза выше мужчин с $K < 1$ [1,56;3,48]. Чувствительность 47 %, специфичность 91,7 %, ППЦ 85%, ОПЦ 63,5%. Площадь под ROC-кривой 0,81 [0,71-0,91].

Таблица 6

Прогностическая шкала риска неблагоприятного течения ИБС у мужчин

Критерии	Диагностический коэффициент
ИБС в анамнезе >10 лет	1
ГБ в анамнезе >20 лет	1
Индекс курильщика >75 пачка/лет	2
Ситуационная тревожность по Спилбергера-Ханина > 52 баллов	1
Фибриноген >720 мг/дл	1
МЖП >15 мм	2
Генотипы повышенного риска: <i>ITGA2</i> × <i>GP1BA</i>	1
<i>C807T</i>	1

В зависимости от степени влияния предикторов на ВКТ в группе женщин получена шкала (табл. 7).

Таблица 7

Прогностическая шкала риска неблагоприятного течения ИБС у женщин

Критерии	Диагностический коэффициент
Объем талии >120 см	1
Сахарный диабет в анамнезе	1
Сахарный диабет >8 лет в анамнезе	1
Отсутствие приверженности лечения по Мориски-Грина	1
Оценка по шкале CES-D более 25 баллов	1
Расширенное левое предсердие	1
Наличие гипокинеза по ЭхоКГ	1
Курение	1
hsCRP >15 мг/л	1
Генотипы повышенного риска: <i>ITGA2</i> × <i>MDR1</i> × <i>CYP2C19*17</i>	1
<i>C807T</i>	1
Нарушение рекомендаций по приему статинов	2
Нарушение рекомендаций по приему ингибиторов АПФ	1
Нарушение рекомендаций по приему β-адреноблокаторов	2
Нарушение рекомендаций по приему ацетисалициловой кислоты	2

Получено уравнение:

$$K=0,2+0,1S,$$

где S-сумма баллов каждой пациентки.

При значении $K \geq 1$, пациентку следует отнести в группу риска ухудшения течения ИБС. Риск ухудшения течения ИБС у женщин с $K \geq 1$ в

2,54 раза выше женщин с $K < 1$ [1,6-4,04]. Чувствительность 52,9%, специфичность 87,8%, ППЦ 78,3%, ОПЦ 69,2%. Площадь под ROC-кривой 0,83 [0,73-0,93].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОКССПСТ имеются гендерные особенности течения заболевания: женщины были старше мужчин, чаще имели ранее установленный диагноз ГБ (на 11%, $p=0,029$), СД 2 типа (на 23,4%, $p=0,029$), ИБС (на 17%, $p < 0,01$), им чаще проводилась тромболитическая терапия. Мужчины чаще страдали зависимостью от курения (70% против 39% женщин, $p < 0,0001$), при развитии ангинозного синдрома они раньше обращались за медицинской помощью, у мужчин чаще формировались нарушения внутрисердечной гемодинамики со склонностью к дилатации полости левого желудочка. Характер анатомии коронарного русла у мужчин и женщин значимо не отличался.
2. Высокий уровень ситуационной тревожности чаще диагностировался у женщин, чем у мужчин – 54,7% и 33,3% соответственно ($p=0,014$). Высокий уровень личностной тревожности также чаще встречался у женщин, чем у мужчин – 70,7% и 32% соответственно ($p < 0,001$). У мужчин реже диагностирована депрессия: легкая депрессия у женщин в 25,3% случаев, у мужчин в 8%, $p=0,0046$; признаки тяжелой депрессии у мужчин не выявлялись, у женщин встречались в 4%. Нормальная когнитивная функция определялась лишь у 34,7% мужчин и 32% женщин, остальные пациенты демонстрировали умеренные когнитивные расстройства без значимой гендерной разницы. Высокая приверженность к лечению была выявлена лишь у 18,7% мужчин и 22,7% женщин ($p=0,14$).
3. Существенных различий по частоте встречаемости генотипов генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *GP1BA*, *ITGB3*, *ITGA2* у мужчин и женщин с ОКССПСТ в Забайкальском крае не выявлено, однако имеются гендерные особенности взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров с некоторыми клиническими и анатомическими характеристиками. Так, в группе мужчин выявлена ассоциация аллеля *A* гена *CYP9C19*2* с тромбозом стента ($p=0,01$); носительство аллеля *C* ($p=0,0095$) и генотипа *CC* ($p < 0,001$) гена *ITGB3* – с предшествующим ЧКВ, носительство генотипа *CT* гена *ITGA2* – с поражением ПНА в качестве инфаркт-зависимой артерии (95% CI: 1,03-6,86). Шансы наступления вторичной конечной точки у мужчин-носителей аллеля *T* гена *ITGA2* были в 2,98 раз выше, чем у носителей аллеля *C* (95% CI: 1,5-5,92).
4. У женщин с увеличением OR ранее перенесенного ИМ ассоциировано носительство аллеля *C* гена *MDR1* – в 3,7 раза (95% CI: 1,42-9,07, $p=0,0056$); аллеля *A* гена *CYP2C19*2* – в 3,28 раза (95% CI: 1,01-10,6, $p=0,038$); с почечной дисфункцией – носительство генотипа *TT* гена *GP1BA* ($p=0,0052$ при сравнении групп с генотипами *TT* и *CC*); с более низким уровнем фибриногена – носительство генотипа *TT* гена *ITGA2* по сравнению с генотипом *CC* ($p=0,001$); шанс достижения целевого АД в случае

носительства аллеля *A* гена *CYP2C19*2* был в 6,35 раз больше, чем при носительстве аллеля *G* (95% CI: 1,7-23,71, $p=0,002$) Носительство аллеля *A* гена *CYP2C19*2* увеличивало OR поражения ОВ ЛКА в качестве инфаркт-связанной артерии в 7,4 раза (95% CI: 2,19-25,04, $p=0,0003$), а носительство аллеля *C* гена *ITGB3* – OR поражения ПНА в 3,31 раза (95% CI: 1,1-9,99, $p=0,02$). С ЧКВ в анамнезе ассоциировано носительство аллеля *A* гена *CYP2C19*2* ($p<0,001$) и аллеля *T* гена *GP1BA* ($p=0,018$). Шансы наступления вторичной конечной точки у женщин-носительниц аллеля *T* гена *ITGA2* были в 1,97 раз выше, чем в случае носительства аллеля *C* (95% CI: 1,02-3,79).

5. Выявлены гендерные особенности липидного обмена при ОКССПСТ: средний уровень ОХС у женщин по сравнению с мужчинами был больше на 10% ($p=0,034$), средний уровень АпоЛПА1 – больше на 14% ($p=0,00001$), средний уровень Лп(а) – больше на 15,2% ($p=0,003$). Генотип *СТ* полиморфизма *C1565T* в группе мужчин ассоциирован с увеличением содержания ЛПНП ($p=0,029$) и АпоЛПВ ($p=0,027$) по сравнению с генотипом *ТТ*. Носительство аллеля *C* гена *ITGB3* у мужчин увеличивает риск повышение уровня ТАГ в 3,86 раз (95% CI: 1,45-10,27).
6. Определены модели межгенного взаимодействия изучаемых генов-кандидатов в детерминации риска смертности и ухудшения течения ИБС после эпизода ОКССПСТ: у мужчин выявлена двухлокусная модель сочетаний полиморфных генов, предрасполагающих к развитию вторичной конечной точки – *GP1BA*×*ITGA2*, у женщин же на неё оказывала влияние сложная трехлокусная модель – *ITGA2*×*MDR1*×*CYP2C19*17*.
7. В модель прогнозирования риска смерти в течение 1,5 лет после ИМ вошли следующие предикторы: почечная дисфункция, наличие ОЧН по Killp II-IV, многососудистое поражение; у мужчин дополнительную значимость показали повышение систолического АД, нарушение А-V проводимости, гипергликемия, у женщин – ожирение, снижение АД, поздняя обращаемость, снижение ФВ ЛЖ. Независимыми факторами риска ухудшения течения ИБС в течение 1,5 лет после ОКС с подъемом сегмента ST у мужчин являются генотипы повышенного риска комбинации генов *ITGA*×*GP1BA*, анамнез ИБС, АГ и курения, повышенная ситуационная тревожность и ряд других предикторов; у женщин значимость в прогнозе показали отсутствие приверженности к лечению, наличие абдоминального ожирения, сахарного диабета и депрессии, а также генотипов повышенного риска комбинации генов *ITGA*×*MDR1*×*CYP2C19*17* и ряда дополнительных факторов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения индивидуализации оценки риска летальности в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использование математической модели оценки риска в виде калькулятора «Программа для оценки вероятности летального исхода при остром инфаркте миокарда» с включением клинико-инструментальных

- показателей (некоторые данные эхокардиографии, коронароангиографии, биохимические показатели (креатинин, АСТ)), свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019619211 от 12.07.2019
- Для индивидуализации оценки риска ухудшения течения ИБС в течение 18 месяцев после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использование математической модели оценки риска в виде калькулятора «Программа для оценки ухудшения течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда» с включением клинико-инструментальных показателей (некоторые данные эхокардиографии, коронароангиографии, биохимических показателей (у мужчин - фибриноген, у женщин - hsCRP), аффективных расстройств (у мужчин оценка ситуационной тревожности, у женщин оценка госпитальной депрессии и приверженности к лечению), генетических (у мужчин определение полиморфизмов генов *ITGA2* и *GP1BA*, у женщин - *ITGA2*, *MDR1*, *CYP2C19*17*), свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019663211 от 11.10.2019 г.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ:

- Курупанова А.С. Фармакогенетические и клинические аспекты резистентности к клопидогрелю / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Забайкальский медицинский вестник : электронный журнал. – 2018. – № 2. – С. 91-101. – URL: <https://zabmedvestnik.ru/journal/2018/2/4.pdf> (дата обращения 6.06.2019).
- Курупанова А.С. Ассоциация полиморфизмов генов *ITGB3* и *ITGA2* с клиническим течением и исходами при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Забайкальский медицинский вестник : электронный журнал. – 2019. – №2. – С. 27-39. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/2/4.pdf> (дата обращения 6.06.2019).
- Курупанова А.С. Полиморфизм генов *MDR1*, *CYP2C19*2*, **17* у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 4. – С. 74-80.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

- Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019619211 Российская Федерация. Программа для оценки вероятности летального исхода при остром инфаркте миокарда / Курупанова А.С., Ларёва Н.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019617745 ; дата поступления 19.06.2019 ;

дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 12.07.2019. – 1 с.

5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019663211 Российская Федерация. Программа для прогнозирования неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда / Курупанова А.С., Ларёва Н.В., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019661986 ; дата поступления 30.09.2019 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 11.10.2019. – 1 с.

Работы, опубликованные в других изданиях:

6. Курупанова А.С. Течение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST с позиции гендерных различий / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Материалы XII Национального конгр. терапевтов : сб. тез., Москва, 22-24 нояб. 2017 г. – М. : КСТ Интерфорум, 2017. – С. 81.
7. Курупанова А.С. Гендерные особенности клинического течения и гемодинамики у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Материалы XIII Национального конгр. терапевтов : сб. тез., Москва, 21-23 нояб. 2018 г. – М. : КСТ Интерфорум, 2018. – С. 77.
8. Курупанова А.С. Анамнестические, клинические и психологические различия у женщин и мужчин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы : материалы VII Всеросс. конф., 19-20 окт. 2018 г. – Самара, 2018. – С. 88-89.
9. Курупанова А.С. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: есть ли гендерные различия? / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Материалы VII съезда терапевтов Забайкальского края, Чита, 21-22 марта 2019 г. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 98-100.
10. Курупанова А.С. Полиморфизм гена ITGB3 и ассоциация с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Российские дни сердца : VII Междунар. образовательный форум : сб. тез., Санкт-Петербург, 18-20 апр. 2019 г. – СПб., 2019. – С. 218-219.
11. Курупанова А.С. Полиморфизм гена CYP2C19*2 и ассоциация с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Евразийский кардиологический журнал. Прил. 2. Сб. тез. YII Евразийского конгр. кардиологов, Ташкент, 17-18 мая 2019 г. – Ташкент, 2019. – С. 212-213.

12. Курупанова А.С. Полиморфизм гена GP1BA и его влияние на факторы риска, анамнестические данные, клинические события и исходы у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Всероссийский терапевтический конгр. с междунар. участием Боткинские чтения : сб. тез., Санкт-Петербург, 23-24 апр. 2019 г. / под редакцией В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. – СПб. : Человек и его здоровье, 2019. – С. 140-141.
13. Курупанова А.С. Взаимосвязь полиморфизма гена ITGA2 (C807T) с факторами риска, анамнестическими данными, клиническими событиями и исходами у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / А.С. Курупанова, Н.В. Ларёва // Материалы III съезда терапевтов республики Саха (Якутия), Якутск, 19-20 сент. 2019 г. – М. : КСТ Интерфорум, 2019. – С. 49-50.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АКО – абдоминально-конституциональное ожирение
 АКШ – аортокоронарное шунтирование
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АпоЛПА1 – аполипопротеин А1
 АпоЛПВ – аполипопротеин В
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВКТ – вторичная конечная точка
 ГБ – гипертоническая болезнь
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 КАГ – коронарная ангиография
 ККТ – комбинированная конечная точка
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛКА – левая коронарная артерия
 Лп(а) – липопротеин (а)
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ОКССПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОПЦ – отрицательная предсказуемая ценность
 ОР – относительный риск
 ОСН – острая сердечная недостаточность
 ОХС – общий холестерин
 ПКТ – первичная конечная точка
 ПНА – передняя нисходящая артерия
 ППЦ – положительная предсказуемая ценность

ПЦР – полимеразная цепная реакция
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТАГ – триглицериды
ТЛТ – тромболитическая терапия
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХС – ЛПВП – липопротеин высокой плотности
ХС – ЛПНП – липопротеин низкой плотности
ХС – ЛПОНП – липопротеин очень низкой плотности
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
СІ – доверительный интервал
hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок
OR – отношение шансов